

石菖蒲-远志药对改善认知障碍的药理机制研究进展^Δ

杨鑫^{1,2*}, 许玉珉^{1,2,3#}, 闫化雨^{1,2}, 刘源^{1,2}, 刘诗雨^{1,2}, 徐红彩^{1,2}, 吴亚博^{1,2} (1. 河南中医药大学第一附属医院脑病科, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450046)

中图分类号 R965; R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)23-3007-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.22



摘要 认知障碍是全球老龄化社会面临的重大公共卫生挑战, 目前缺乏有效治疗措施。中药药对以其配伍严谨、协同增效的特点, 在临床应用中显示出独特优势。石菖蒲-远志是治疗认知障碍的经典药对, 在多个中药复方(如开心散、生慧汤、远志散等)中广泛应用。本文综述了石菖蒲、远志及其配伍复方改善认知障碍的药理机制, 发现其可通过减少 β 淀粉样蛋白沉积和抑制Tau蛋白过度磷酸化、抑制炎症反应、改善氧化应激、保护神经元和调节神经递质、调节血脑屏障结构和功能、调节自噬等作用机制, 发挥改善认知障碍的作用。后续可深入分析石菖蒲-远志药对改善认知障碍的活性成分, 增加相关临床试验验证, 为中医药治疗认知障碍提供理论依据和研究思路。

关键词 石菖蒲; 远志; 药对; 认知障碍; 阿尔茨海默病; 血管性认知障碍; 复方; 活性成分

Research progress on the pharmacological mechanisms of *Acorus tatarinowii*-*Polygala tenuifolia* herb pair in ameliorating cognitive impairment

YANG Xin^{1,2}, XU Yumin^{1,2,3}, YAN Huayu^{1,2}, LIU Yuan^{1,2}, LIU Shiyu^{1,2}, XU Hongcai^{1,2}, WU Yabo^{1,2} (1. Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT Cognitive impairment is a major public health challenge facing global aging societies, and currently lacks effective treatment measures. Herb pair, characterized by their rigorous compatibility and synergistic effects, demonstrate unique advantages in clinical practice. *Acorus tatarinowii*-*Polygala tenuifolia* is a classic herbal pair for treating cognitive impairment, widely utilized in various traditional Chinese medicine formulations, such as Kaixin san, Shenghui tang, and Yuanzhi san. This article summarizes the pharmacological mechanisms of *A. tatarinowii*, *P. tenuifolia* and their compatible compound prescriptions in ameliorating cognitive impairment. It is found that they can exert effects in ameliorating cognitive impairment through mechanisms such as reducing amyloid β -protein deposition and inhibiting excessive phosphorylation of Tau protein, suppressing inflammatory responses, alleviating oxidative stress, protecting neurons and regulating neurotransmitters, modulating the structure and function of the blood-brain barrier, and regulating autophagy. Subsequently, in-depth analysis can be conducted on the active ingredients of *A. tatarinowii*-*P. tenuifolia* herb pair that ameliorate cognitive impairment, along with the addition of relevant clinical trials for verification. This will provide theoretical foundations and research approaches for the treatment of cognitive impairment using traditional Chinese medicine.

KEYWORDS *Acorus tatarinowii*; *Polygala tenuifolia*; herb pair; cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; compound formula; active ingredients

Δ 基金项目 国家科技重大专项(No.2024ZD0522202); 国家自然科学基金项目(No. 81904265); 河南省博士后基金项目(No. HN2022083); 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(No. SBGJ202302101); 河南省科技发展计划项目(No.242102311255); 河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心科研专项(No. 2023ZXZX1004, No.2024ZXZX1012)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向: 中医药防治脑病。E-mail: yx09162024@163.com

通信作者 副主任医师, 博士。研究方向: 中医药防治脑病。E-mail: xuyumin6688@163.com

认知障碍(cognitive impairment, CI)是以获得性智能损害为核心特征的临床综合征, 常见的CI包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性认知功能障碍等。据统计, 截至2021年, 全球AD及其他痴呆症患者多达5 690万例, 我国痴呆患者约1 699万例, 占全球总数近30%, 随着人口老龄化的加剧, 这将对我国公共卫生系统造成沉重负担^[1-2]。现有针对CI的治疗方案虽然能缓解部分症状, 但是远期疗效难以维持, 亟须寻找更

有效的治疗方法。

药对是中药配伍的最小单元,其配伍特点体现了辨证论治的基本思想和方剂配伍的核心内涵,具有增效减毒、精准互补的优势^[3]。石菖蒲-远志药对的配伍首载于宋代官修方书《圣济总录》:“两者相须为用,交通心肾,益肾健脑,聪智开窍”。研究发现,石菖蒲-远志是治疗CI的经典药对,二者配伍可增加挥发性及脂溶性成分的种类及含量^[4],通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路、促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子A和表皮生长因子受体等关键靶点及信号通路,抑制氧化应激损伤,减少 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积和Tau蛋白过度磷酸化,从而发挥神经保护作用^[5]。《中医方剂大辞典》中有507首方剂载有该药对,其中改善CI的方剂有75首,以开心散、生慧汤、远志散、还少丹等方剂较为常用^[6]。目前,石菖蒲-远志药对治疗CI的作用机制尚未完全阐明,基于此,本文围绕石菖蒲-远志药对改善CI的理论基础、药理机制等方面开展系统综述,以期为该药对的临床应用提供新思路。

1 石菖蒲-远志药对配伍的理论基础

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎,味辛、苦,性温,归心、胃经。《神农本草经》记载石菖蒲“主风寒痹,咳逆上气;开心孔,补五脏;通九窍,明耳目,出音声。久服轻身,不忘,不迷惑,延年”。《本草蒙筌》记载石菖蒲“开心洞达出音声,益智慧通窍虚灵”,亦有案例描述“原有服石菖蒲一十三年……日诵万语,牢记常全”。《景岳全书》记载其能“通九窍,益心智,明耳目”。石菖蒲秉芳香清冽之气,振发清阳、宣通窍道、聪耳目、利玄府,从而发挥化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智的功效。

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根。《神农本草经》记载其“利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强志倍力,久服轻身不老”。《本草纲目》解释其“此草服之益智强志,故称远志”。《辨证录》指出其“心肾交而智慧生,心肾离而智慧失”。远志性味辛温,能开通心阳、引火下行,苦燥化痰开窍,使肾水上济,从而达到安神益智、交通心肾、祛痰的功效。

石菖蒲-远志药对配伍可开宣心脑气机、化解痰浊壅塞,在多个中药复方(如开心散、生慧汤、远志散、还少丹等)中广泛应用。《备急千金要方》记载开心散乃“治好忘方”,具有化痰利湿、益气安神的功效。《辨证录》记载生慧汤“治健忘,心肾两开,人至中年而健忘者”。《圣济总录》记载远志散“治健忘,心神昏塞,饮食减少”,具有清心化痰、开窍醒神的功效。《证治准绳》记载还少丹“治虚损劳伤,脾肾虚寒,心血不足,健忘怔忡,肌体瘦弱”。

除此之外,安神定志丸、定志小丸、孔圣枕中丹等中药方剂中均含有石菖蒲-远志药对。

2 石菖蒲、远志及其配伍复方改善CI的药理机制

2.1 减少A β 沉积,抑制Tau蛋白过度磷酸化

A β 异常聚集与Tau蛋白过度磷酸化可干扰突触可塑性,损伤线粒体功能,引发氧化应激反应,并激活胶质细胞,诱发慢性炎症^[7]。研究发现,石菖蒲核心成分 β -细辛醚可减少AD小鼠脑内A β 形成及聚集,上调B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)表达,下调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达,从而改善AD小鼠CI^[8]。石菖蒲与奥拉西坦联用能降低AD大鼠血清和海马中A β 、Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白以及相关炎症因子水平,且疗效优于单用奥拉西坦^[9]。王哲等^[10]研究发现,远志皂苷能通过上调AD小鼠海马区突触后致密蛋白95表达,减少A β 沉积并抑制Tau蛋白过度磷酸化。

谢沛俊等^[11]研究发现,远志散可通过调节PI3K/Akt/糖原合成酶激酶3 β 信号通路,抑制AD大鼠海马区Tau蛋白过度磷酸化,加速脑淋巴系统清除A β ,从而改善CI^[12]。研究发现,开心散能通过抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88/核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路,降低淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、A β ₁₋₄₀、A β ₁₋₄₂、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、Tau蛋白及糖原合成酶激酶3 β 的表达水平,抑制Tau蛋白过度磷酸化,改善胆碱能神经元功能障碍,抑制神经细胞凋亡,从而改善CI^[13-14]。

2.2 抑制炎症反应

炎症反应能通过激活免疫细胞,释放IL-1 β 、IL-6等多种促炎因子,激活NF- κ B、NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体、髓系细胞触发受体2等活性,抑制神经营养因子分泌,干扰神经传递,从而诱发CI^[15]。

苏世杰等^[16]运用网络药理学方法筛选出石菖蒲-远志药对治疗AD的主要活性成分包括山奈酚、氧杂蒽酮、异紫花前胡内酯等,这些成分通过协同作用调控Akt1、前列腺素G/H合酶2、TNF- α 等潜在靶点,介导NF- κ B信号通路、氧化应激反应以及胆碱能神经元功能,从而改善AD小鼠CI。Xu等^[17]研究发现,石菖蒲挥发油可抑制NLRP3炎症小体介导的小鼠BV-2小胶质细胞焦亡,并通过抗炎、抗凋亡作用,改善AD小鼠学习记忆损伤及CI。研究发现,远志皂苷元可通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1信号通路,抑制氧化应激反应和NLRP3炎症小体活化,减少炎症因子释放,从而减轻小胶质细胞的炎症反应^[18]。PC12细胞是由大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤所分化的细胞株,具有神经内分泌细胞的一般

特征,广泛应用于神经生理学和神经药理学的相关研究。刘艳丽等^[19]研究发现,细叶远志皂苷可通过调控TLR4/NF- κ B信号通路,下调IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子表达,缓解A β ₂₅₋₃₅诱导的PC12细胞损伤,从而发挥改善CI的作用。Zeng等^[20]研究发现,远志粗多糖可通过抑制小胶质细胞的炎症反应和海马内离子钙接头蛋白分子1的异常活化,改善小鼠CI。

另有研究发现,生慧汤可通过调控c-Jun氨基端激酶/p38 MAPK信号通路,抑制TLR4蛋白表达,降低乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性和炎症因子水平,从而改善斑马鱼CI^[21]。Shang等^[22]研究发现,还少丹可通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/缺氧诱导因子1 α 信号通路,调节小胶质细胞糖代谢重编程,减轻神经炎症反应,从而改善痴呆小鼠CI。

2.3 改善氧化应激

氧化应激是机体因抗氧化防御系统失衡导致的活性氧生成增加、脂质过氧化、蛋白质功能失调及DNA氧化损伤^[23]。研究发现,石菖蒲核心成分 β -细辛醚可提高过氧化氢诱导的PC12细胞存活率,降低乳酸脱氢酶活性,增强过氧化氢酶、谷胱甘肽活性^[24];可减轻神经病理损伤,缓解AD大鼠CI^[25]。在丙泊酚诱导的CI大鼠中,远志皂苷可显著上调海马组织中Bcl-2表达,阻断神经元凋亡级联反应;可增强海马区超氧化物歧化酶和谷胱甘肽活性,显著降低丙二醛水平,减轻海马组织病变,抑制神经细胞凋亡^[26]。邢瀚文等^[27]研究发现,远志寡糖酯可通过调控Akt/cAMP应答元件结合蛋白质(cAMP response element binding protein, CREB)/脑源性神经营养因子信号通路,减轻氧化应激损伤,改善AD小鼠CI。

另有研究发现,远志散可通过升高CI大鼠脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶、过氧化氢酶活性,从而改善大鼠CI^[28]。刘江华等^[29]研究发现,开心散可通过调节Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1/核因子E2相关因子2/锰超氧化物歧化酶信号通路,减轻氧化应激损伤,改善AD大鼠CI。

2.4 保护神经元和调节神经递质

神经元损伤和丢失是CI发生的重要病理基础,可影响神经元合成、释放及回收神经递质的能力,进而引起神经递质系统的失衡,导致认知功能异常^[30]。研究发现,石菖蒲活性成分 α -细辛醚可通过降低AChE活性,改善小鼠CI^[31]。吴雨桐等^[32]研究发现,远志皂苷B、细叶远志皂苷、 β -细辛醚可显著降低乳糖脱氢酶活性,提高神经干细胞存活率,促进神经干细胞向神经元分化。细叶远志皂苷可通过稳定线粒体膜电位来抑制线粒体凋亡,进而改善APP/PS1转基因小鼠海马神经元形态^[33]。激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)/PPAR γ 共激活因子1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α)信号通路能抑

制神经元损伤^[34]。李从婷等^[35]研究发现,细叶远志皂苷可显著上调小鼠海马神经元HT-22细胞中PPAR γ 和PGC-1 α 蛋白表达,从而改善神经元细胞损伤。

另有研究发现,生慧汤可升高AD小鼠血清中AChE、胆碱乙酰转移酶、多巴胺等水平,恢复神经递质平衡,从而改善AD小鼠CI和昼夜活动节律紊乱^[36]。Ren等^[37]研究发现,开心散可通过上调线粒体稳态相关蛋白如钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β 、AMP活化的蛋白质激酶、热休克蛋白90、PGC-1 α 水平,维持线粒体稳态,进而抑制AD小鼠神经元凋亡。

2.5 调节血脑屏障结构和功能

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)具有选择性通透作用和维持内环境稳定的功能,其结构或功能损伤会增加其本身的通透性,促使外周炎症因子等进入脑实质,从而诱发神经炎症和氧化应激;此外,BBB结构被破坏还可影响脑血流调节和神经营养支持,从而抑制突触可塑性和神经元活性,加剧CI病理进程^[38]。

低密度脂蛋白受体相关蛋白的功能障碍可影响BBB清除A β ,然而细叶远志皂苷可降低神经细胞中晚期糖基化终产物受体、Bax、caspase-3、caspase-8水平,升高低密度脂蛋白受体相关蛋白、Bcl-2水平,从而发挥抗A β 神经毒性和BBB保护作用^[39]。Su等^[40]研究发现,还少丹可通过降低纤维蛋白原水平,调节肠道菌群,抑制血管超微结构损伤,从而改善BBB功能,进而改善AD小鼠CI。李斌等^[41]研究发现,远志散可上调AD小鼠海马组织中紧密连接蛋白ZO-1、闭锁蛋白5的表达,改善BBB功能,减少A β 沉积,从而改善AD小鼠CI。

2.6 调节自噬

自噬是机体通过清除异常聚集的蛋白质及受损的细胞器来维持神经元稳态、延缓认知衰退的重要生理过程;自噬功能异常会导致毒性蛋白堆积、线粒体功能障碍和神经炎症,加速神经退行性病变进程,最终导致CI^[42]。

Chen等^[43]研究发现,石菖蒲挥发油可通过上调热休克转录因子和去乙酰化酶基因表达,激活Beclin-1同源基因、PI3K同源基因、非协调运动蛋白51等自噬相关基因,从而减少A β 沉积,进而改善转基因线虫的学习能力。 β -细辛醚可下调Beclin-1表达,激活Akt/CREB信号通路,从而减轻脑缺血引起的线粒体和突触损伤,调节神经元自噬,进而改善痴呆小鼠CI^[44]。Deng等^[45]研究发现, β -细辛醚可通过降低AD小鼠脑内AChE和A β ₄₂水平,抑制Beclin-1、微管相关蛋白1轻链3表达,从而改善AD小鼠CI^[46]。Wang等^[47]研究发现, β -细辛醚可通过调控线粒体自噬,升高PC12细胞活性,进而减少A β 沉积。

还有研究发现,开心散可通过增强线粒体自噬、维持线粒体稳态,抑制NLRP3炎症小体表达,从而改善AD小鼠CI^[48];该方还可激活Akt/mTOR信号通路,抑制A β ₂₅₋₃₅诱导的神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞自噬,发挥神经细胞保护作用^[49]。此外,生慧汤联合运动疗法可提高

乙酰胆碱受体水平,靶向调控AMP活化的蛋白质激酶/mTOR信号通路,恢复谷氨酸和 γ -氨基丁酸神经递质平衡,促进线粒体自噬,从而改善AD大鼠CI^[50]。

3 总结与展望

石菖蒲、远志以药对形式配伍,广泛应用于临床。现有研究已证实石菖蒲、远志及其配伍复方可通过减少A β 沉积和抑制Tau蛋白过度磷酸化、抑制炎症反应、改善氧化应激、保护神经元和调节神经递质、调节BBB结构和功能、调节自噬等作用机制,发挥改善CI的作用。然而,目前的研究仍存在一些不足和亟待解决的问题:(1)有关石菖蒲、远志定量分析的研究大多集中在石菖蒲挥发油、远志皂苷类与远志寡糖类成分,而对于该药对中其他成分的研究较少,后续应加强对石菖蒲-远志药对中其他成分的研究。(2)石菖蒲-远志药对配伍前后活性成分变化、配伍比例考察等相关文献有限,今后可借助代谢组学、网络药理学等方法分析该药对的活性成分变化、最佳配伍比例,以建立标准化的用药方案。(3)针对石菖蒲-远志药对的研究主要集中在AD和血管性认知功能障碍等神经系统疾病上,而在其他CI领域的研究相对较少,且多局限于动物实验或体外研究,缺乏临床试验数据,未来需拓展CI疾病谱并开展大规模临床试验,以深入探索石菖蒲-远志药对改善CI的作用机制,为中医药治疗CI提供理论依据和研究思路。

参考文献

- [1] LI J Y, LI J X. Trends, inequalities, and cross-location similarities in global dementia burden and attributable risk factors across 204 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(8): 5298-5310.
- [2] ZHI N, REN R J, QI J L, et al. The China Alzheimer report 2025[J]. *Gen Psychiatr*, 2025, 38(4): e102020.
- [3] 咎树杰,王凯,李霖,等.药对配伍理论疏义[J]. *中医杂志*, 2023, 64(17): 1729-1733.
- [4] 蔡婷婷,马丙祥,史文丽,等.石菖蒲相关药对的研究进展[J]. *环球中医药*, 2021, 14(10): 1917-1922.
- [5] TONG T H, CHENG B, TIE S Y, et al. Exploring Acori Tatarinowii Rhizoma and Polygalae Radix in Alzheimer's: network pharmacology and molecular docking analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(15): e37740.
- [6] 宋哲,黄志艳,冯钰,等.基于数据挖掘研究含石菖蒲-远志药对方剂的组方规律[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(6): 1687-1693.
- [7] FRISONI G B, ALTOMARE D, THAL D R, et al. The probabilistic model of Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis revised[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(1): 53-66.
- [8] DU X Y, CAO Y S, YANG J, et al. Preclinical evidence and possible mechanisms of β -asarone for rats and mice with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 956746.
- [9] 王东辉,田小海,李冬梅.石菖蒲联合奥拉西坦对阿尔茨海默病大鼠神经相关蛋白和炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(5): 1189-1191.
- [10] 王哲,崔小川,周高峰,等.远志皂苷改善APP/PS1转基因小鼠认知功能损伤的机制研究[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(4): 398-404.
- [11] 谢沛俊,郝彦伟,郭静,等.基于PI3K/AKT/GSK-3 β 通路探讨远志散调控阿尔茨海默病大鼠Tau蛋白磷酸化的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 167-170, 280-286.
- [12] LI J X, HAO Y W, WANG S F, et al. Yuanzhi powder facilitated A β clearance in APP/PS1 mice: target to the drainage of glymphatic system and meningeal lymphatic vessels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt1): 117195.
- [13] JIAO Y N, ZHANG J S, QIAO W J, et al. Kaixin san inhibits Tau pathology and neuronal apoptosis in aged SAMP8 mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3294-3309.
- [14] 裴海鸾,马贝贝,王婷婷,等.开心散对双侧海马CA1区注射A β ₁₋₄₂致AD大鼠的治疗作用及机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(10): 78-90, 141.
- [15] GHIMIRE A, REHMAN S A, SUBHANI A, et al. Mechanism of microglia-mediated neuroinflammation, associated cognitive dysfunction, and therapeutic updates in Alzheimer's disease[J]. *hLife*, 2025, 3(2): 64-81.
- [16] 苏世杰,陈依,杨虹颖,等.基于网络药理学和实验验证远志-石菖蒲药对治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3348-3360.
- [17] XU Z W, ZHOU X J, HONG X, et al. Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 \times Tg-AD transgenic mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154695.
- [18] 穆秉桃,郭敏芳,于婧文,等.远志皂苷元缓解脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎症反应的机制[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(2): 188-196.
- [19] 刘艳丽,梁小裕,周妍妍.细叶远志皂苷通过A β ₂₅₋₃₅诱导PC12细胞损伤对PINK1-Parkin介导的线粒体自噬的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(2): 149-152, 224-225.
- [20] ZENG Z W, CHANG X, ZHANG D W, et al. Structural elucidation and anti-neuroinflammatory activity of *Polygala tenuifolia* polysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219: 1284-1296.
- [21] LU H F, TAN A H, ZHANG Y N, et al. Neuroprotective effects of Shenghui decoction via inhibition of the JNK/p38 MAPK signaling pathway in an AICl₃-induced zebrafish (*Danio rerio*) model of Alzheimer's disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 117993.
- [22] SHANG C C, SU Y F, MA J L, et al. Huanshaodan regulates microglial glucose metabolism reprogramming to alleviate neuroinflammation in AD mice through mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1434568.

- [23] BAI R R, GUO J N, YE X Y, et al. Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101619.
- [24] 黑鑫鑫, 刘涛. 石菖蒲活性成分对过氧化氢诱导PC12细胞Caspase-1、IL-18表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(5): 1025-1028.
- [25] SAKI G, EIDI A, MORTAZAVI P, et al. Effect of β -asarone in normal and β -amyloid-induced Alzheimeric rats [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(3): 699-706.
- [26] 方昊. 远志皂苷对丙泊酚麻醉所致大鼠认知功能障碍的保护作用及机制[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3): 1401-1407.
- [27] 邢瀚文, 桑旭星, 印艳萍, 等. 远志寡糖酯改善D-半乳糖致小鼠学习记忆障碍的作用[J]. *中国现代中药*, 2025, 27(5): 860-868.
- [28] 王婧, 赵付霞, 雒荣荣, 等. 远志散通过调控脂质代谢改善大鼠记忆障碍[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(7): 9-15.
- [29] 刘江华, 杨晶, 张京兰, 等. 开心散对 $A\beta_{1-42}$ 诱导Alzheimer病大鼠模型Keap-1/Nrf2/MnSOD信号通路的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 25-32.
- [30] GRIFFITHS J, GRANT S G N. Synapse pathology in Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 139: 13-23.
- [31] VENKATESAN K. Anti-amnesic and anti-cholinesterase activities of α -asarone against scopolamine-induced memory impairments in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(17): 6344-6350.
- [32] 吴雨桐, 肖洪贺, 梁喜才, 等. 远志和石菖蒲有效成分对APP-NSCs保护及促进增殖分化作用[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(4): 443-448.
- [33] 金桂芳, 余河汉, 陆晓华, 等. 细叶远志皂苷对APP/PS1双转基因小鼠海马神经元及线粒体功能保护作用研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(4): 426-429.
- [34] MOTA B C, SASTRE M. The role of PGC1 α in Alzheimer's disease and therapeutic interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5769.
- [35] 李从婷, 朱国旗, 陈彦, 等. 细叶远志皂苷调控PPAR γ /PGC-1 α 信号通路保护D-半乳糖协同 $A\beta_{1-42}$ 损伤的HT-22细胞[J]. *生物学杂志*, 2023, 40(3): 16-21.
- [36] 龙清华, 赵宾宾, 丁莉, 等. 生慧汤通过调节神经递质改善阿尔茨海默病模型小鼠认知损伤和昼夜节律紊乱[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22): 16-22.
- [37] REN J L, XIANG B B, SONG L L, et al. Kaixin san regulates neuronal mitochondrial homeostasis to improve the cognitive function of Alzheimer's disease by activating CaMKK β -AMPK-PGC-1 α signaling axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156170.
- [38] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [39] 余河汉, 陆晓华, 金桂芳, 等. 远志皂苷调控 $A\beta$ 转运抑制神经细胞周期活化及细胞凋亡的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(17): 4310-4314.
- [40] SU Y F, LIU N N, WANG P, et al. Proteomic analysis and experimental validation reveal the blood-brain barrier protective of Huanshaodan in the treatment of SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 137.
- [41] 李斌, 李佳欣, 郝彦伟, 等. 远志散对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及海马紧密连接蛋白表达的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(6): 557-563.
- [42] GONZALES M M, GARBARINO V R, POLLET E, et al. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453.
- [43] CHEN X Y, LIAO D C, SUN M L, et al. Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott ameliorates $A\beta$ -induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* through an autophagy pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3515609.
- [44] NING Z Q, ZHONG X Q, WU Y N, et al. β -asarone improves cognitive impairment and alleviates autophagy in mice with vascular dementia via the cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155215.
- [45] DENG M Z, HUANG L P, NING B L, et al. β -asarone improves learning and memory and reduces acetyl cholinesterase and beta-amyloid 42 levels in APP/PS1 transgenic mice by regulating Beclin-1-dependent autophagy[J]. *Brain Res*, 2016, 1652: 188-194.
- [46] DENG M Z, HUANG L P, ZHONG X Q. β -asarone modulates Beclin-1, LC3 and p62 expression to attenuate $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ levels in APP/PS1 transgenic mice with Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2095-2102.
- [47] WANG N B, WANG H Y, LI L Y, et al. β -asarone inhibits amyloid- β by promoting autophagy in a cell model of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1529.
- [48] SHAN X X, TAO W W, LI J Y, et al. Kaixin san ameliorates Alzheimer's disease-related neuropathology and cognitive impairment in APP/PS1 mice via the mitochondrial autophagy-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118145.
- [49] 邢瀚文, 杨依, 印艳萍, 等. 开心散含药血清调节自噬减轻 $A\beta_{25-35}$ 诱导的SH-SY5Y细胞损伤的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(2): 313-321.
- [50] 陶晓雪, 萧闵, 唐琨洋, 等. 运动联合生慧汤干预M1AChR调控线粒体自噬提高阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2025: 1-13 [2025-06-28]. <https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.sy-fjx.20250641>.

(收稿日期: 2025-07-07 修回日期: 2025-11-02)

(编辑: 唐晓莲)